

ROLA WITAMINY D W ROZWOJU I PRZEBIEGU OTYŁOŚCI

THE ROLE OF VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF OBESITY

Marta Majorczyk¹, Magdalena Baran¹, Jolanta Jaworek²

¹ doktorantka Wydziału Nauk o Zdrowiu

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

² Zakład Fizjologii Medycznej Instytutu Fizjoterapii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

STRESZCZENIE

Wstęp i cel. Otyłość jest chorobą zapalną. Niesie z sobą zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę typu II, choroby układu krążenia oraz wywołuje poważne skutki psychospołeczne i ekonomiczne. Wiele badań sugeruje, że rozwój i przebieg otyłości związany jest m.in. z niskim stężeniem witaminy D we krwi, polimorfizmem jej receptora VDR oraz polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (SNP) genu FTO. Celem pracy było przedstawienie aktualnej wiedzy na temat powyższego związku i zależności między witaminą D a rozwojem jednej z chorób cywilizacyjnych – otyłości.

Materiał i metody. Dokonano systematycznego przeglądu aktualnych doniesień literaturowych, krajowych i zagranicznych, dotyczących roli witaminy D w rozwoju i przebiegu otyłości.

Wyniki i podsumowanie. Witamina D hamuje aktywność czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, co ogranicza wytwarzanie cytokin prozapalnych i zmniejsza skutki otyłości. Efekt SNP rs9939609 genu FTO był znacząco silniejszy w grupie osób z niewystarczającym stężeniem witaminy D we krwi niż u osób z prawidłowym stężeniem. Wiele badań potwierdza związek między niedoborem witaminy D a otyłością, otyłością brzuszną, hipertriglicerydemią i zespołem metabolicznym, choć są również doniesienia wskazujące na brak związku.

SŁOWA KLUCZOWE: otyłość, witamina D, VDR.

ABSTRACT

Introduction and aim. Obesity is an inflammatory disease which is related to the increased risk of type II diabetes, cardiovascular diseases and serious psychosocial and economic consequences. Numerous studies suggest that development of obesity is associated with reduced blood concentration of vitamin D, with the VDR polymorphism and single nucleotide polymorphism (SNP) of the FTO gene. The aim of the study was to present the current knowledge concerning the association between vitamin D and developing one of the diseases of civilization – obesity.

Material and methods. Systematic review of the current Polish and foreign literature regarding the role vitamin D in the development of obesity.

Results and conclusion. Vitamin D inhibits the activity of the transcription factor NF- κ B, reduces the production of proinflammatory cytokines, and alleviates the effects of obesity. The effect of FTO SNP rs9939609 gene was significantly stronger in patients with low blood level of vitamin D than in those with normal blood concentration of this vitamin. Many studies have confirmed the association between vitamin D deficiency and obesity, abdominal obesity, hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome, although some publications present the adverse opinion.

KEYWORDS: obesity, vitamin D, VDR.

Wstęp

Mimo usilnych działań zmierzających do zahamowania progresji otyłości dane Światowej Organizacji Zdrowia są niepokojące i wskazują na zwiększanie się populacji ludzi otyłych. Na całym świecie częstość występowania nadwagi i otyłości w dzieciństwie wzrosła w 2010 roku z 4,2% w 1990 roku do 6,7% i szacuje się, że osiągnie 9,1% w 2020 roku [1]. Doniesienia te są alarmujące, ponieważ wysoki wskaźnik BMI w dzieciństwie jest związany z rozwojem cukrzycy typu II, nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej w wieku dorosłym [2]. Jak wskazują badania, epidemia otyłości dotyczy nie tylko krajów rozwiniętych, ale również krajów rozwijających się. Szacuje się, że około 30 mln dzieci ma nadwagę w krajach rozwijających się, a 10 mln –

w rozwiniętych [3]. Badania jednoznacznie wskazują na związek między otyłością a zwiększonym prawdopodobieństwem zachorowania na cukrzycę typu II, hiperlipidemię, nadciśnienie tętnicze i choroby układu krążenia, co prowadzi do znacznego zwiększenia śmiertelności populacji [3–8]. Najbardziej niekorzystna dla zdrowia jest tzw. otyłość androidalna (brzuszna), która prowadzi do wystąpienia licznych problemów metabolicznych, takich jak: insulinooporność, dyslipidemia, hiperinsulinemia oraz nadciśnienie tętnicze [9].

Na rozwój otyłości wpływa wiele znanych czynników. Niekorzystne zmiany środowiska, bardzo niska aktywność fizyczna oraz brak prawidłowo ukształtowanych postaw zdrowotnych to jedne z przyczyn rozwoju nadwagi i otyłości [10–12]. Jak wynika z ostatnich ba-

dań, na rozwój otyłości mają wpływ również czynniki genetyczne. Gen FTO (ang. *fat mass and obesity associated gene*) przyczynia się do zwiększonej podatności na rozwój otyłości. Interakcja pomiędzy czynnikami behawioralnymi i genetycznymi może przyczyniać się do rozwoju otyłości [13–15]. Powszechnie znany peptyd leptyna (LEP), receptor leptyny (ang. *leptin receptor* – LEPR) [16–19] oraz gen receptora endokannabinoidowego (ang. *cannabinoid receptor* – CNR1) — receptory CB1 [20, 21] biorą udział w regulacji sytości i głodu na poziomie podwzgórza. Innym przykładem jest gen receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów typu γ (ang. *peroxisomal proliferator activated receptor gamma* – PPAR γ), który bierze udział w różnicowaniu preadipocytów do adipocytów, co udowodniono w badaniach eksperymentalnych. W badaniu doświadczalnym na myszach wykazano, iż brak genu PPAR γ powoduje brak przyrostu tkanki tłuszczowej u myszy [22]. ADR β 3 (ang. *beta-3 adrenergic receptor*) to receptory wpływające zarówno na proces termogenezy, jak i lipolizy w tkance tłuszczowej [23]. Szacuje się, że u myszy mniej więcej 244 geny wpływają na regulację masy ciała i powstanie otyłości [24].

Przyczyną światowego kryzysu zdrowia publicznego jest m.in. niedobór witaminy D, który stwarza poważne konsekwencje zdrowotne [25]. Szacuje się, że 30–80% dzieci i dorosłych na całym świecie cierpi na poważny niedobór witaminy D [26].

Znaczenie fizjologiczne witaminy D

Jest ona czynnikiem odpowiedzialnym za wchłanianie jelitowe wapnia – pobudza produkcję nośników wiążących jony wapnia w jelicie i w ten sposób ułatwia jego wchłanianie. Wapń jest niezbędny dla pracy serca i skurczów mięśni szkieletowych i gładkich. Ca²⁺ jest jednym z najważniejszych elementów wzbudzających serce do skurczu. Ten mechanizm jest oparty na regulacji wewnątrzkomórkowego stężenia Ca²⁺ przez pompy siateczki sarkoplazmatycznej komórek mięśnia sercowego [27, 28]. Związki wapnia stanowią podstawowy składnik kości. Parathormon (PTH) należy do głównych hormonów regulujących gospodarkę wapniowo-fosforanową. Stymuluje syntezę 1,25(OH)₂D w nerkach [29]. Związki wapnia warunkują uwalnianie neuroprzekazników z zakończeń nerwowych, a więc są konieczne dla przesyłania sygnałów w szlakach nerwowych i dla komunikacji między neuronami oraz neuronami i komórkami mięśniowymi. Są również elementem wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych [30]. Jony wapnia kontrolują poziom cyklicznych nukleotydów, wydzielanie hormonów, aktywują wewnątrzkomórkowe enzymy (np. kinazy zależne od wapnia, fosfodiesteraza cAMP, almoduliny CaM-PK) oraz wpływają na

procesy wzrostu, podziału i różnicowania komórek [31, 32]. Jony wapnia są niezbędne dla procesu krzepnięcia krwi i fibrynolizy [30, 33]. Pobudzają również wydzielanie enzymów i są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego [29]. Jony wapnia w zwiększonej ilości są szczególnie potrzebne kobietom po menopauzie, czyli w okresie największego zagrożenia osteoporozą [34].

Z gospodarką wapniową ściśle związany jest metabolizm fosforu, który również odgrywa kluczową rolę w procesie budowania kości i zębów. Jony fosforu występują wewnątrzkomórkowo (ok. 1 mmol/l) i zewnątrzkomórkowo (w osoczu). Fosfor bierze udział w budowie kwasów nukleinowych, w procesach glikolizy i glikoneogenezy oraz przenoszenia tlenu przez hemoglobinę [35]. Wewnątrzkomórkowo jest elementem fosfoprotein i fosfolipidów błon komórkowych. Jego stężenie zmienia się w ciągu doby. Fosfor również bierze udział w procesach przewodnictwa nerwowego, prawidłowej regulacji serca i nerek. Wpływa na utrzymanie prawidłowego pH. Badania wykazały, że podawanie fosforu powoduje wzrost PTH [36–38].

Niedobór witaminy D jest związany z zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi, występowaniem nowotworów, chorobami autoimmunologicznymi, dermatologicznymi, zaburzeniami sercowo-naczyniowymi i chorobami nerek [25, 39–41]. Ustalono również odwrotną zależność pomiędzy poziomem witaminy D w surowicy a intensywnością odczuwanego bólu [27, 42–44]. Wiele badań wykazało, że poziom witaminy D w surowicy jest związany z otyłością u zdrowej i chorej populacji [45–50]. Jednakże w niektórych badaniach związek ten nie został potwierdzony [24, 51].

Źródła i metabolizm witaminy D

Witamina D, jako steroidowy hormon rozpuszczalny w tłuszczach, wytwarzana jest w naskórku pod wpływem promieniowania UVB, a także dzięki odpowiedniej diecie bogatej w witaminę D [52]. Energia promieniowania UVB o długości fali 290–315 nm jest niezbędnym ogniwem w reakcji przekształcenia 7-dehydrocholesterolu – znajdującego się w keratynocytach – w cholekalcyferol (prowitamina D₃), który w takiej postaci trafia do krwioobiegu. Prawie 90% całkowitej zawartości witaminy D w organizmie jest pochodzenia endogennego i wytwarzane jest w skórze pod wpływem promieniowania UVB [53–55].

Prowitamina D₃ zostaje przekształcona do postaci 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] na drodze hydroksylacji w wątrobie, a następnie w mitochondriach kanalików proksymalnych nerek, pod wpływem izoformy CYP27B1 (1 α -hydroksylazy) do kalcytriolu [1 α ,25-dihydroksycholekalcyferolu (1,25(OH)₂D₃)], który jest

aktywną postacią witaminy D [56–59]. Ta ważna reakcja chemiczna jest kontrolowana przez parathormon (PTH), kalcytoninę, wapń, (hormon wzrostu) GH oraz IGF-1 [60]. Przełomowe odkrycie aktywności mitochondrialnej 1α -hydroksylazy w wielu różnych tkankach ludzkiego organizmu, m.in. makrofagach, keratynocytach, łożysku, przytarczycach, komórkach nowotworowych i komórkach mięśni gładkich naczyń, pozwoliło określić nowe miejsca produkcji aktywnej postaci $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [59, 61, 62]. Częsteczki witaminy D w formie kompleksów z częsteczką transportującą – białkiem wiążącym witaminę D (DBP) – są przesyłane do różnych tkanek docelowych [63]. Źródłem egzogennej witaminy D jest odpowiednio dobrana dieta. Tran, żółtko jaja, wątroba i ryby, takie jak: łosoś, sardynki, śledź oraz makrela, to produkty zawierające znaczące ilości witaminy D [64].

Jak powszechnie wiadomo, witamina D wpływa na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Poza klasyczną funkcją witaminy D wpływa na proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek [65, 66]. Ten wielokierunkowy, biologiczny wpływ na organizm jest realizowany za pośrednictwem receptora jądrowego witaminy D (VDR), znajdującego się m.in. w: tkance kostnej, skórze, sercu, jelicie, nerkach, mózgu, oczach, wyspach trzustkowych (komórki β), przytarczycach, nadnerczach, mięśniach, tkance tłuszczowej i prawie we wszystkich komórkach układu immunologicznego [66, 67]. W ciągu ostatnich 20 lat udało się odkryć receptory witaminy D w mniej więcej 40 różnych rodzajach tkanek [62]. Dzięki receptorowi jądrowemu VDR witamina D wpływa na ekspresję genów kodujących określone białka [66, 67].

Związek między witaminą D a otyłością

Większość danych z piśmiennictwa donosi o dwóch mechanizmach leżących u podstaw związku między witaminą D a otyłością. Jest to mechanizm genetyczny i sygnalizacji pozagenetycznej.

Badanie brytyjskie z udziałem prawie 3800 pacjentów z cukrzycą typu II (prawie 5,5 tys. osób w grupie kontrolnej) potwierdziło związek między polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (SNP) genu FTO, znajdującego się na chromosomie 16, z występowaniem cukrzycy typu II. Jednocześnie stwierdzono, iż ten związek jest ściśle zależny od wskaźnika BMI [68].

Oprócz badań na temat związku genu FTO z wyższą masą ciała dorosłego człowieka podjęto również rozważania na temat korelacji między polimorfizmem genu FTO a masą urodzeniową. Polimorfizm SNP rs9939609 w FTO nie jest związany z masą urodzeniową, natomiast stwierdzono jego związek z wyższym o 37% stężeniem wisfatyny u noworodków [69]. Nosicielstwo allelu A genu FTO u noworodków (2 tygodnie po urodzeniu) wiązało się również z wyższą brzusz-

nią masą tłuszczową (prawie o 17%) [70]. Związek allelu A ze znacznie wyższym BMI i masą tkanki tłuszczowej został potwierdzony również w badaniu szwedzkim z udziałem 2700 dzieci w wieku 4–10 lat, gdzie grupa badana charakteryzowała się wyższą o 1,78 kg zawartością tkanki tłuszczowej niż w grupie kontrolnej [70].

Co ciekawe, korelacja między występowaniem SNP rs9939609 a otyłością ulega zmianom w toku procesu starzenia się organizmu. W wyniku długotrwałych badań stwierdzono, że u mężczyzn w wieku powyżej 65 lat zależność między występowaniem SNP rs9939609 a wielkością BMI jest mniejsza, natomiast u kobiet badane zjawisko nie zachodzi. Autorzy sugerują, że utrata tkanki tłuszczowej wraz z wiekiem może przyczyniać się do zmniejszenia tegoż związku w wieku podeszłym [71].

W innym badaniu oceniono wpływ polimorfizmu pojedynczego nukleotydu SNP rs9939609 na zmiany wskaźnika BMI w dzieciństwie oraz badano, czy witamina D wpływa na regulację tych zmian. Wykazano, że allel A genu FTO rs9939609 SNP wiązał się ze znacznym przyrostem BMI w dzieciństwie. Według HapMap Project częstotliwość występowania allelu A w populacji europejskiej wynosi 0,45. Okazało się, że efekt allelu A był znacząco silniejszy w grupie osób z niewystarczającym stężeniem witaminy D we krwi (tj. 75 nmol/l), natomiast w grupie, w której było prawidłowe stężenie witaminy D, ekspresja genu FTO była zahamowana [68, 72].

Ekspresja genu FTO może być modyfikowana u dzieci poprzez stopień aktywności fizycznej [73] i podaż tłuszczów, co wykazały przeprowadzone badania [74].

Z badań epidemiologicznych wynika, że osoby z ekstremalną, wręcz śmiertelną postacią otyłości mają znacząco niskie stężenie $25(\text{OH})\text{D}$ w surowicy [75, 76]. Badanie z udziałem 50 pacjentów z otyłością o BMI: $43,5 \pm 9,2 \text{ kg/m}^2$ potwierdziło odwrotną zależność między wskaźnikami antropometrycznymi, takimi jak: BMI (ang. *body mass index*), objętość tkanki tłuszczowej (ang. *fat mass*) i obwód w pasie, a stężeniem witaminy D w surowicy u badanych [77].

Badanie koreańskie z udziałem 1660 dzieci potwierdziło związek między niedoborem witaminy D a otyłością, otyłością brzuszną, hipertriglicydemią i zespołem metabolicznym [51]. Badania wykazały, że u osób otyłych występuje znacznie niższe stężenie $25(\text{OH})\text{D}$ niż u osób o prawidłowej wadze, a po zastosowaniu odpowiedniej suplementacji witaminy D wartość stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ znacząco się podniosła [78]. Co ciekawe, wzbogacenie diety w witaminę D prowadzi do wzrostu stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ w osoczu i zmniejszenia otyłości brzusznej [79].

Zależność pomiędzy otyłością a aktywną formą witaminy D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) nie jest do końca jasna.

Badania Uniwersytetu w Maastricht wykazały, że 7-dniowa suplementacja cholekalcyferolu 2000 IU/dzień, połączona ze spadkiem spożycia wapnia, nie wpływa ani na wydatkowanie energetyczne (EE), ani na ekspresję genów białek związanych z metabolizmem tłuszczu, pomimo znacznego wzrostu stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w surowicy [80]. Nieco starsze badania donoszą, że zwiększone stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest czynnikiem predysponującym do nadwagi u dorosłych i do zwiększonej oporności na insulinę. Według badaczy u podłoża tego zjawiska leży zdolność $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ do zwiększania wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} w adipocytach [81].

Należy mieć nadzieję, że przyszłe badania nad określeniem czynników genetycznych, na których opiera się dziedziczenie ryzyka otyłości, przyczynią się do poszerzenia wiedzy i wyznaczą nowe kierunki skutecznych interwencji terapeutycznych u ludzi.

Wpływ mechanizmu sygnalizacji wewnątrzkomórkowej witaminy D na rozwój otyłości polega na regulowaniu procesu zapalnego, ekspresji określonych genów i oddziaływaniu na gospodarkę wapniowo-fosforanową.

Obecnie wiadomo, że nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej prowadzi do rozwoju przewlekłego, ogólnoustrojowego stanu zapalnego, który związany jest z nieprawidłową produkcją cytokin i aktywacją sygnałów prozapalnych. Tkanka tłuszczowa odgrywa rolę w regulacji homeostazy organizmu, włączając w to mechanizmy odpornościowe [82–84].

Witamina D_3 głównie w postaci kompleksu z białkiem nośnikowym (ang. *vitamin D binding protein* – VDBP) – rzadziej z albuminą – jest transportowana do komórek docelowych. Kompleks VDBP wpływa na proces zapalny poprzez nasilenie chemotaksji monocytów i neutrofilów oraz pobudzenie makrofagów. Jak donoszą badania, polimorfizmy genu tego białka mogą wpływać na stężenia kalcydiolu i kalcytriolu w surowicy krwi. Kalcytriol zmniejsza ekspresję cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1, IL-6, IL-23, TNF, GM-CSF [85]. Witamina D_3 wzmacnia mechanizmy obronne organizmu poprzez pobudzenie chemotaksji i fagocytozy oraz zwiększenie aktywności indukowanej syntezy tlenu azotu (iNOS) [59]. Przeważa pogląd, że witamina D_3 ma hamujący wpływ na odpowiedź zapalną przebiegającą z udziałem limfocytów Th2 [86].

Gen kodujący białko receptora witaminy D – VDR – zlokalizowany jest w chromosomie 12q12-14. Aktywacja wiązania witaminy D_3 z VDR możliwa jest dzięki utworzeniu heterodimeru z receptorem retinoidowym X (ang. *retinoid X receptor* – RXR). Dzięki określonym sekwencjom DNA obecnym w regionach promotorowych poszczególnych genów (VDRE) kompleks VDR-RXR- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (aktywny czynnik transkrypcyjny)

jest zdolny do połączeń z określonymi genami i wpływa na transkrypcję i syntezę białek uczestniczących w licznych procesach biologicznych [87, 88]. Pobudzenie receptora VDR przez witaminę D_3 wpływa bardzo istotnie na zahamowanie aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego (ang. *nuclear factor kappa B* – NF- κB), co stanowi ważny mechanizm przeciwnowotworowy [89].

Badania molekularne ostatniej dekady pozwoliły określić kilka polimorfizmów genu receptorowego VDR. Są to polimorfizmy: FokI, ApaI, BsmI, TaqI, EcoRV, Tru91, Cdx2. Część doniesień literaturowych sugeruje, że te odmiany w genie VDR i niedobór witaminy D mogą przyczynić się do rozwoju nadwagi i otyłości [90–92]. W badaniu z udziałem 152 pacjentów z otyłością olbrzymią ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli FokI i BsmI w grupie chorych z otyłością olbrzymią i nie stwierdzono zależności polimorfizmu FokI, BsmI i BMI, CRP, OB oraz częstości występowania nadciśnienia, dyslipidemii i hiperglikemii [93].

Zalecenia dotyczące stężenia witaminy D w surowicy i jej suplementacja

Panuje pogląd, że ciężki niedobór witaminy D obserwuje się przy stężeniu $25(\text{OH})\text{D}$ (kalcydiolu) poniżej 10 ng/ml (25 nmol/l), a niedobór lekki przy 20–32 ng/ml (50–80 nmol/l) [11, 41, 94]. Jak wynika z badań, zapewnienie optymalnego efektu immunomodulującego i przeciwzapalnego, co może wpływać na otyłość, zależy od utrzymania odpowiedniego stężenia witaminy D w organizmie. Ostatnie badania donoszą, że stężenie $25(\text{OH})\text{D}$ w przedziale między 21 a 29 ng/mL może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wielu chorób związanych z zaburzeniami w obrębie układu odpornościowego, np. cukrzycy typu I i reumatoidalnego zapalenia stawów. Badania przeprowadzone w Holandii wykazały znaczący wpływ podawania witaminy D_3 w dawce ok. 105 mmol/L na obniżenie zachorowalności na choroby przewlekłe. Uzyskano obniżenie umieralności w: nowotworach o 25%, chorobach sercowo-naczyniowych o 25%, cukrzycy o 15%, stwardnieniu rozsianym o 50%, a częstość złamań kości zmniejszyła się o 20% [95].

Według najnowszych badań dzienne zapotrzebowanie nad witaminę D w Polsce zależy od wieku i dla osób zarówno przed 65. rokiem życia, jak i po 65. roku życia wynosi 800–1000 IU dziennie. Pojawiają się jednak i takie doniesienia, które sugerują, że dawka ok. 1000–4000 j.m./dzień powinna być dawką terapeutyczną dla populacji europejskiej. W przypadku ciężkich niedoborów witaminy D dawka lecznicza zwiększa się do 5000 IU/d ÷ 10 000 IU/d (około 50 000 IU/tydzień). Natomiast w przypadku postaci lekkiego i średniego niedoboru: 2000 ÷ 3000 IU/d. Leczenie doustne powinno trwać

1–3 miesiące (w zależności od stopnia niedoboru). W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie 25(OH)D w surowicy [96].

Podsumowanie

Rozważając powyższe aspekty związane z wpływem witaminy D na rozwój i przebieg otyłości, można założyć, że zdania na ten temat są podzielone, jednak przeważają opinie, że związek ten występuje i niedobór witaminy D przyczynia się do rozwoju otyłości, a prawidłowe stężenie hamuje jej skutki i rozwój.

Obecnie uważa się, że optymalna dla zdrowia dawka 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to 100–150 nmol/L. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż prace nad odpowiednim doborem suplementacji witaminy D ciągle jeszcze trwają [95]. Brak jest bowiem dalszych dobrze zaplanowanych prospektywnych badań, które pozwoliłyby ustalić, jaki poziom witaminy D w organizmie w poszczególnych okresach jego rozwoju zapewni optymalne funkcjonowanie układu immunologicznego i przyczyni się do ograniczenia rozwoju otyłości u dzieci i dorosłych. Niewątpliwie poznanie nieklasycznych mechanizmów działania witaminy D ma nie tylko znaczenie poznawcze, ale również może przyczynić się do poszerzenia metod terapeutycznych, jakie stwarza suplementacja, a także lecznicze zastosowanie kalcytriolu lub jego syntetycznych analogów.

Piśmiennictwo

1. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 125–1264.
2. Park MH, Falconer C, Viner RM et al. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev*. 2012; 13: 985–1000.
3. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet. Geneva 2013.
4. Katzmarzyk P, Janssen I, Ardern C. Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. *Obes Rev*. 2003; 4: 257–290.
5. Du T, Sun X, Yin P et al. Secular trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease according to obesity status among Chinese adults, 1993–2009. *BMC Public Health*. 2014; 14 (1): 961.
6. Sarvottam K, Yadav RK. Obesity-related inflammation & cardiovascular disease: Efficacy of a yoga-based lifestyle intervention. *Indian J Med Res*. 2014; 139 (6): 822–834.
7. Surani SR. Diabetes, sleep apnea, obesity and cardiovascular disease: Why not address them together? *World J Diabetes*. 2014; 5 (3): 381–384.
8. Janghorbani M, Amini M, Willett WC et al. First nationwide survey of prevalence of overweight, underweight, and abdominal obesity in Iranian adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15: 2797–808.
9. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań. *Post Hig Med Dośw*. 2008; 62: 543–558.
10. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C et al. Trends over 5 Decades in U.S. occupation-related physical activity and their association with obesity. *Plos One*. 2011; 6: 319657.
11. Kraus H, Raab W. Hipokinetic Diseases – Diseases produced by the lack of Exercise. Springfield Ill. Philadelphia: Thomas; 1961.
12. van Uffelen JGZ, Wong J, Chau JY et al. Occupational sitting and health risks: A systematic review. *Am J Prev Med*. 2010; 39 (4): 379–388.
13. Loos R, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*. 2008; 9: 246–250.
14. Scuteri A, Sanna S, Chen W et al. Genome-Wide Association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*. 2007; 3: 1200–1210.
15. Frayling T, Timpson N, Weedon M et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007; 316: 889–894.
16. Męczekalski B, Czyżyk A, Warenik-Szymankiewicz A. Rola genów w powstawaniu otyłości. Współczesne poglądy, patogeneza, aspekty kliniczne. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat*. 2008; 5: 27–37.
17. Fan SH, Say YH. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population. *J Physiol Anthropol*. 2014; 33: 15.
18. Association of leptin/receptor and TNF- α gene variants with adolescent obesity in Malaysia. *Pediatr Int*. 2014. Available in PubMed.
19. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012; 16 (7): 726–733.
20. Schleinitz D, Carmienke S, Böttcher Y et al. Role of genetic variation in the cannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) in the pathophysiology of human obesity. *Pharmacogenomics*. 2010; 11 (5): 693–702.
21. Milewicz A, Tworowska-Bardzińska U, Jędrzejuk D et al. Are endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) polymorphisms associated with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Polish women? *Int J Obes (Lond)*. 2011; 35 (3): 373–377.
22. Koutnikova H, Cock TA, Watanabe M et al. Compensation by the muscle limits the metabolic consequences of lipodystrophy in PPAR gamma hypomorphic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 14457–14462.
23. Mutch D, Clément K. Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20: 647–664.
24. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14 (4): 529–644. Review.
25. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND. The prevalence of headache may be related with the latitude: A possible role of Vitamin D insufficiency? *J Headache Pain*. 2010; 11: 301–307.
26. Andiran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012; 4: 25–9 [PMCID: PMC3316459].
27. Thastrup O, Culler PJ, Drobak BK, Hanley MR, Dawson AP. Thapsigargin, a tumor promoter, discharges intracellular Ca^{2+} stores by specific inhibition of the endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 2466–2470.

28. Yamaguchi M. Regulatory role of regucalcin in heart calcium signaling: Insight into cardiac failure. *Biomed Rep.* 2014; 2 (3): 303–308.
29. Massfelder T, Helwig JJ. The parathyroid hormone – related protein system: more data but more unsolved questions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003; 12: 35–42.
30. Jaworek J. Podstawy fizjologii medycznej. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2012. 251–254.
31. Hu F, Pan L, Zhang K et al. Elevation of Extracellular Ca²⁺ Induces Store-Operated Calcium Entry via Calcium-Sensing Receptors: A Pathway Contributes to the Proliferation of Osteoblasts. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e107217.
32. Kuźnicki J, Filipek A et al. Calcium-binding protein from mouse Ehrlich ascites-tumour cells is homologous to human calyculin. *Biochem J.* 1989; 263(3): 951–956.
33. Helle I. Fibrinolysis and coagulation. Effect of calcium and of coagulation on the lysis of fibrin clots. *Scand J Haematol Suppl.* 1968; 4: 1–46.
34. Aung K. Review: In postmenopausal women and older men, vitamin D plus calcium reduces some fractures. *Ann Intern Med.* 2014; 161 (6): JC5.
35. Griffin JB, Penniall R. Studies of phosphorus metabolism by isolated nuclei. VI. Labeled components of the acid-insoluble fraction. *Arch Biochem Biophys.* 1966; 114 (1): 67–75.
36. Masuyama R, Kajita Y, Odachi J, Uehara M, Shigematsu T, Suzuki K. Chronic phosphorus supplementation decreases the expression of renal PTH/PTHrP receptor mRNA in rats. *Am J Nephrol.* 2000; 20: 491–495.
37. Anghileri LJ. The metabolism of calcium and phosphorus and the cellular lipoproteins of the Ehrlich's ascites tumor cell. *Int J Clin Pharmacol.* 1974; 10 (1): 23–29.
38. Oster O, Dahm M, Oelert H. Element concentrations (selenium, copper, zinc, iron, magnesium, potassium, phosphorus) in heart tissue of patients with coronary heart disease correlated with physiological parameters of the heart. *Eur Heart J.* 1993; 14 (6): 770–774.
39. Prakash S, Shah ND. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: Casual or causal association? *Headache.* 2009; 49: 1214–1222.
40. Dorsch MP, Nemerovski CW, Ellingrod VL et al. Vitamin D receptor genetics on extracellular matrix biomarkers and hemodynamics in systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014; 19 (5): 439–445.
41. Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z. The role of vitamin D deficiency and vitamin d receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Biomed Res Int.* 2014; 304250.
42. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med.* 2008; 9: 979–984.
43. Kjaergaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, Jorde R. Association between headache and serum 25-Hydroxyvitamin D; the Tromsø study: Tromsø 6. *Headache.* 2012; 52: 1499–1505.
44. Knutsen KV, Brekke M, Gjølstad S, Lagerlöv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: A cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care.* 2010; 28: 166–171.
45. Lagunova Z, Porojnicu AC, Vieth R et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is a predictor of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in overweight and obese patients. *J Nutr.* 2011; 141: 112–117.
46. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res.* 2009; 29: 3713–3720.
47. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr.* 2008; 47: 87–91.
48. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J et al. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol Pol.* 2011; 62: 506–511.
49. Tamer G, Mesci B, Tamer I, Kilic D, Arik S. Is vitamin D deficiency an independent risk factor for obesity and abdominal obesity in women? *Endokrynol Pol.* 2012; 63: 196–201.
50. Lee SH, Kim SM, Park HS et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22: 1–7.
51. Lee SH, Kim SM, Park HS et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23 (8): 785–791.
52. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–281.
53. Bikle DD. The vitamin D receptor: a tumor suppressor in skin. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 810: 282–302. Review.
54. Reichrath J. Solar ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer surveillance in organ transplant recipients (OTRs): an update. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 810: 253–271.
55. Holick MF. Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol.* 2014; 810: 1–16.
56. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1814: 186–199.
57. Jones KS, Schoenmakers I, Bluck LJ, Ding S, Prentice A. Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D₂ in healthy adults. *Br J Nutr.* 2012; 107: 1128–1137.
58. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289: 8–28.
59. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F et al. Vitamin D₃: a helpful immuno modulator. *Immunology.* 2011; 134: 123–139.
60. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Endocrinology.* 2005; 2: 1435–1463.
61. Ishikawa LL, Shoenfeld Y, Sartori A. Immunomodulation in human and experimental arthritis: including vitamin D, helminths and heat-shock proteins. *Lupus.* 2014; 23 (6): 577–587.
62. Harishankar M, Afsal K, Banurekha VV et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ downregulates pro-inflammatory cytokine response in pulmonary tuberculosis. *Int Immunopharmacol.* 2014; 4, 23 (1): 148–152.
63. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 491–499.
64. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911–1930.
65. Chiang KC et al. MART-10, a New Generation of Vitamin D Analog, Is More Potent than 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ in Inhibiting Cell Proliferation and Inducing Apoptosis in ER+ MCF-7 Breast Cancer Cells. *Evid Based Complement Altern Med.* 2012; 310872.
66. Kovalenko PL et al. Dietary vitamin D and vitamin D receptor level modulate epithelial cell proliferation and apoptosis in the prostate. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4 (10): 1617–1625.

67. Goeman F, De Nicola F, D'Onorio De Meo P et al. VDR primary targets by genome-wide transcriptional profiling. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 143: 348–356.
68. Frayling T, Timpson N, Weedon M et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007; 316: 889–894.
69. López-Bermejo A, Petry C, Díaz M et al. The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 1501–1505.
70. Cecil J, Tavendale R, Watt P et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2558–2566.
71. Qi L, Kang K, Zhang C et al. Fat mass- and obesity-associated (FTO) gene variant is associated with obesity. Longitudinal analyses in two cohort studies and functional test. *Diabetes*. 2008; 57: 3145–3151.
72. Lourenço BH, Qi L, Willett WC, Cardoso MA; ACTION Study Team. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. *Diabetes*. 2014; 63: 808–814.
73. Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med*. 2011; 8.
74. Zhang X, Qi Q, Zhang C et al. FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Diabetes*. 2012; 61: 3005–3011.
75. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg*. 2008; 18: 145–150.
76. Fish E, Beverstein G, Olson D, Reinhardt S, Garren M, Gould J. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. *J Surg Res*. 2010; 164 (2): 198–202.
77. Stokić E, Kupusinac A, Tomić-Naglić D et al. Obesity and Vitamin D Deficiency: Trends to Promote a More Proatherogenic Cardiometabolic Risk Profile. *Angiology*. 2014; 21. [Epub ahead of print].
78. Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. The relationship between obesity and the increase in serum 25(OH)D levels in response to vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2013; 24 (4): 1447–1454.
79. Caron-Jobin M, Morisset AS, Tremblay A et al. Elevated serum 25(OH)D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19: 1335–1341.
80. Boon N et al. The effects of increasing serum calcitriol on energy and fat metabolism and gene expression. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14 (10): 1739–1746.
81. Zemel MB. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21: 146–151.
82. Kaminski DA, Randall TD. Adaptive immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol*. 2010; 31: 384–390.
83. Niedźwiedzka-Rystwej P, Deptuła W. Tkanka tłuszczowa a układ odpornościowy. *Alergia Astma Immunologia*. 2009; 15: 101–105.
84. Schöffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol*. 2010; 31: 228–235.
85. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA et al. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax*. 2010; 65: 456–462.
86. Baroni E, Biffi M, Benigni F et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Leukoc Biol*. 2007; 81: 250–262.
87. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011; 134: 123–139.
88. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010; 88: 441–450.
89. Geldmeyer-Hilt K, Heine G, Hartmann B et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 impairs NF-κB activation in human naïve B cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 407: 699–702.
90. Binh TQ, Nakahori Y, Hien VT et al. Correlations between genetic variance and adiposity in postmenopausal Vietnamese women. *J Genet*. 2011; 90: 1–9.
91. Ochs-Balcom HM, Chennamaneni R, Millen AE et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with adiposity phenotypes. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93: 5–10.
92. Schuch NJ, Garcia VC, Vivolo SR, Martini LA. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutr J*. 2013; 15: 96.
93. Kaleta B, Walicka M, Sawicka A et al. Polimorfizm genu receptora witaminy D u polskich pacjentów z otyłością olbrzymią. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014; 1: 65–69.
94. Leyssens C, Verlinden L, Verstuyf A. The future of vitamin D analogs. *Front Physiol*. 2014; 3: 5: 122.
95. Grant WB, Schuitmaker GE. Health benefits of higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in the Netherlands. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121 (1–2): 456–458.
96. Marcinowska-Suchowierska E, Walicka M, Tałała M, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Sewerynek E. Suplementacja witaminy D u ludzi dorosłych – wytyczne. *Postępy Nauk Medycznych*. 2010; 2: 160–166.

Artykuł przyjęty do redakcji: 30.11.2014

Artykuł przyjęty do publikacji: 09.07.2015

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.
Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Marta Majorczyk
ul. Piotra Michałowskiego 12
31-126 Kraków
tel.: 513048656
e-mail: marta.majorczyk@uj.edu.pl
Zakład Fizjologii Medycznej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego